

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 5 月 17 日 (17.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/34147 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/4164, 9/20, 9/36, 47/36, 47/26, 47/38, 47/32, 47/02, A61P 13/02, C07D 233/60 LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2丁目5番地 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07904 (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2000 年 11 月 10 日 (10.11.2000) (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大山寿則 (OHYAMA, Toshinori) [JP/JP]; 〒329-0111 栃木県下都賀郡野木町丸林 200-11 Tochigi (JP). 大石雅彦 (OHISHI, Masahiko) [JP/JP]; 〒323-0026 栃木県小山市本郷町 3-4-19 グリーンパーク 小山 II 101 Tochigi (JP). 山本泰弘 (YAMAMOTO, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒343-0807 埼玉県越谷市赤山町 6-9-23 エステート赤山 103号 Saitama (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 平 11/320585
1999 年 11 月 11 日 (11.11.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., (74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北 3丁目2番2号 九段ビル 7階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: ORAL SOLID PREPARATION

(54) 発明の名称: 経口固形製剤

(57) Abstract: An oral solid preparation which has an even content of KRP-197, which is a remedy for frequent urination and urinary incontinence having anticholinergic activity selective for the bladder and is effective even in an extremely small amount. The preparation enables the remedy to be quantitatively administrated, and can be easily handled. Since KRP-197 becomes unstable to light by the influence of an additive, it is important to use additives selected so as to give a highly stable preparation. The preparation comprises KRP-197 and a support. Furthermore, by using polyvinylpyrrolidone as a binder to form tablets coated with a coating base comprising titanium oxide and iron sesquioxide, a preparation is provided which can be quantitatively administered and has excellent light stability.

(57) 要約:

膀胱選択的な抗コリン作用を有する頻尿・尿失禁治療薬で、非常に低用量で有効な K R P - 1 9 7 を含量が均一で、定量的に服用できる取り扱いが容易な経口固形製剤を提供することである。K R P - 1 9 7 は添加剤の影響で光に対して不安定となるので、使用する添加剤を選択し安定性の高い製剤を得ることである。

K R P - 1 9 7 と製剤担体とを配合し、含量が均一で、定量的に服用できる取り扱いが容易な製剤が提供された。更に、結合剤にポリビニルピロリドンを用い、酸化チタン及び三二酸化鉄を含むコーティング基剤でコーティングした錠剤とすることにより、定量的に服用可能で、光安定性の優れた製剤が提供された。



(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

経口固形製剤

技術分野

本発明は、膀胱に選択的な抗コリン作用を有する頻尿・尿失禁治療薬である、4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミド（以下K R P-197と略す）の微量粉末を服用の容易な経口錠剤とする経口固形製剤に関するものである。

背景技術

K R P-197は選択的ムスカリン拮抗作用を有する新規誘導体であり（特開平7-15943）、頻尿・尿失禁治療薬として有望である（Miyachi H.ら、Bioorg.Med.Chem.,1999, 7, 1151-1161）。K R P-197を臨床適用するにあたり、微量の有効成分の含量が均一で、安定性に優れ、定量的に服用できる経口固形製剤は知られていなかった。

本発明の課題は、微量に含まれるK R P-197の含量が均一で、定量的に服用できる経口固形製剤を提供することである。更には、K R P-197は添加剤の影響で光に対して不安定となるため、光に対し優れた安定性を有する経口固形製剤を提供することである。

発明の開示

本発明者らはK R P-197を臨床適用するにあたり、微量の有効成分を均一に含有し、定量的に服用できる経口固形製剤を調製し、本発明を完成したものである。本発明の経口固形製剤とは微量のK R P-197と製剤担体（賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤およびコー

ティング剤)を配合し、造粒、打錠およびコーティングして調製された含量の均一な経口固形製剤(錠剤)である。

本発明によれば、微量のK R P - 1 9 7の粉末を製剤担体と配合し錠剤とすることにより、定量的に服用することが容易な製剤が提供されるものである。また、結合剤としてポリビニルピロリドンを用い、更に酸化チタン及び三二酸化鉄を含むコーティング液でコーティングすることにより、含量が均一で光安定性の良い製剤が提供されるものである。

本発明の製剤の製造方法は微粉末状のK R P - 1 9 7に賦形剤(例えば、乳糖、ブドウ糖などの糖類、D-ソルビトール、マンニトールなどの糖アルコール類、結晶セルロースなどのセルロース類、部分アルファ化デンプン、トウモロコシデンプンなどの澱粉類などで、好ましくは部分アルファ化デンプン、乳糖あるいは結晶セルロース)及び崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、メチルセルロースなどのセルロース類、クロスポビドンなどで、好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)を混合し、さらに結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース類、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール部分けん化物、ポリビニルピロリドンなどで、好ましくはポリビニルアルコール部分けん化物あるいはポリビニルピロリドン)を添加して造粒する。造粒には、例えば湿式造粒法、流動層造粒法あるいは乾式造粒法により行うことができるが、この際、流動層造粒法が良好に使用できる。

次いで、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化油などで、好ましくはステアリン酸マ

グネシウム)を加えて、打錠し、さらにコーティング剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸コポリマー、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウなどで、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、三二酸化鉄あるいはカルナウバロウ)を施すことにより、一層服用しやすい経口固形製剤、錠剤が得られる。

さらに光安定性が向上した経口固形製剤を調製するには、結合剤としてポリビニルピロリドンを用い、更に酸化チタン及び三二酸化鉄を含むコーティング液でコーティングすることにより達成できる。この際の造粒にあたっては、K R P - 1 9 7 とポリビニルピロリドンを含むエタノール水溶液を噴霧して造粒・乾燥後、滑沢剤を加えて打錠、コーティングする。この際、酸化チタン及び三二酸化鉄を含むコーティング液でコーティングすれば、含量が均一であるばかりではなく、光に対する安定性が向上した錠剤が得られる。

こうして得られた錠剤には、1錠当りの有効成分としてK R P - 1 9 7 を 0 . 0 2 5 m g から 2 m g を均一に含有させることができ、経口服用によって、定量的に服用することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

(実施例 1)

1錠あたり、K R P - 1 9 7 を 0 . 0 5 m g 、部分アルファー化デンプン 1 6 m g を加えて混合し、これに結晶セルロース 6 3 . 7

1 mgを加えて混合した。更に、ステアリン酸マグネシウム 0.24 mgを加えて混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 4 mg相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mgを加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 2)

1錠あたり、KRP-197を 0.25 mg、部分アルファードンブ 23 mgを加えて混合し、これに結晶セルロース 92.45 mgを加えて混合した。更に、ステアリン酸マグネシウム 0.3 mgを加えて混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 4 mg相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mgを加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 3)

1錠あたり、KRP-197を 2 mg、部分アルファードンブ 24.6 mgを加えて混合し、これに結晶セルロース 108 mgを加えて混合した。更に、ステアリン酸マグネシウム 0.4 mgを加えて混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 5 mg相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mgを加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 4)

1錠当たり、KRP-197を 2 mg、乳糖 86.85 mg、結晶セルロース 29 mg 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

13.5 mgを加えて混合し、ポリビニルアルコール部分けん化物2.7 mg相当の水溶液を加えて練合、造粒し、乾燥した。これにステアリン酸マグネシウム5 mgを加えて混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に5 mg相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース2910をコーティングし、カルナウバロウ0.002 mgを加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例5)

1錠あたり、KRP-197を0.025 mg、部分アルファ化デンプン15.945 mgを加えて混合し、これに結晶セルロース63.79 mgを加えて混合した。更に、ステアリン酸マグネシウム0.24 mgを加えて混合し、打錠して素錠を得た。打錠して素錠を得た。得られた素錠に4 mg相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース2910をコーティングし、カルナウバロウ0.002 mgを加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例6)

1錠あたり、部分アルファ化デンプン18.7 mg、結晶セルロース74.975 mgをとり、流動層造粒装置を用いて、これにKRP-197を0.025 mg及びポリビニルピロリドン1 mg相当のエタノール水溶液を噴霧して造粒・乾燥し、篩過・整粒後、ステアリン酸マグネシウム0.3 mgを加えて混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に4.5 mg相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、0.43 mg相当の酸化チタン及び0.07 mg相当の三二酸化鉄懸濁液をコーティングし、カルナウバロウ0.002 mgを加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 7)

1錠あたり、部分アルファー化デンプン 26.4 mg、結晶セルロース 105.75 mg をとり、流動層造粒装置を用いて、これに KRP-197 を 0.05 mg 及びポリビニルピロリドン 1.4 mg 相当のエタノール水溶液を噴霧して造粒・乾燥し、篩過・整粒後、ステアリン酸マグネシウム 0.4 mg を加えて混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 5.4 mg 相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、0.52 mg 相当の酸化チタン及び 0.08 mg 相当の三二酸化鉄懸濁液をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mg を加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 8)

1錠あたり、部分アルファー化デンプン 26.4 mg、結晶セルロース 105.7 mg をとり、流動層造粒装置を用いて、これに KRP-197 を 0.1 mg 及びポリビニルピロリドン 1.4 mg 相当のエタノール・水溶液を噴霧して造粒・乾燥し、篩過・整粒後、ステアリン酸マグネシウム 0.4 mg を加えて混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 5.4 mg 相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、0.52 mg 相当の酸化チタン及び 0.08 mg 相当の三二酸化鉄懸濁液をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mg を加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実施例 9)

1錠あたり、部分アルファー化デンプン 30.4 mg、結晶セルロース 121.35 mg をとり、流動層造粒装置を用いて、これに KRP-197 を 0.25 mg 及びポリビニルピロリドン 1.6 mg 相当のエタノール・水溶液を噴霧して造粒・乾燥し、篩過・整粒

後、ステアリン酸マグネシウム 0.4 mg を加えて混合し、打錠して素錠を得た。得られた素錠に 5.4 mg 相当のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、0.52 mg 相当の酸化チタン及び 0.08 mg 相当の三二酸化鉄懸濁液をコーティングし、カルナウバロウ 0.002 mg を加えて混合し、フィルムコーティング錠を得た。

(実験例 1)

安定性において最も添加剤の影響を受けやすい、実施例 5 と実施例 6 で得られた KRP-197 を 0.025 mg 含有する錠剤について、無包装の状態での光線照射 120 万 Lux・hr までの分解物を高速液体クロマトグラフ法で測定した結果、実施例 6 で得られた錠剤は安定性が良く、ポリビニルピロリドン、酸化チタン及び三二酸化鉄添加の効果が認められた。分解物の測定結果を表 1 に示す。

〔表 1〕

表 1 KRP-197錠0.025mgの安定性評価結果(主分解物含量%)

	実施例5	実施例6
開始時	検出されず	検出されず
120万Lux・hr	13.6%	<0.16%

(実験例 2)

実施例 1 から実施例 9 の各実施例で得られた錠剤につき第十三改正日本薬局方の含量均一性試験に準じて行った結果を表 2 に示す。

〔表 2〕

表2 KRP-197錠の含量均一性試験結果

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
平均値 (%)	96.1	96.2	100.6	98.8	99.0	99.5	100.4	100.3	101.1
範 囲 (%)	93.0 ~ 98.2	94.6 ~ 97.6	97.5 ~ 102.0	97.5 ~ 100.1	97.0 ~ 100.6	97.2 ~ 102.7	99.0 ~ 101.3	99.7 ~ 101.4	99.7 ~ 102.4
判定値 (%)	7.9	6.0	3.7	3.2	4.1	2.6	1.9	1.5	2.8

判定値:15%以下は規格に適合する。

産業上利用可能性

本発明は、膀胱選択的な抗コリン作用を有する頻尿・尿失禁治療薬であるKRP-197を、製剤担体と配合し錠剤化することにより、粉末のままでは微量過ぎて定量的に服用しにくかった有効成分を、成分含量が均一で、取り扱いも容易な経口固形製剤とし、定量的に服用することが可能となった。さらに、結合剤にポリビニルピロリドンを用い、酸化チタン及び三二酸化鉄をコーティング基剤に用いることにより、光に対して安定性が向上した製剤を提供することが可能となった。

請求の範囲

1. 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミドを有効成分とし、製剤担体とからなる経口固形製剤。
2. 製剤担体として、賦形剤、滑沢剤及びコーティング剤からなるか、あるいはこれらに加えてさらに崩壊剤および／または結合剤からなる請求項1に記載の経口固形製剤。
3. 賦形剤として部分アルファ化デンプン、乳糖、あるいは結晶セルロース、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結合剤としてポリビニルアルコール部分けん化物あるいはポリビニルピロリドン、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、コーティング剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、三二酸化鉄あるいはカルナウバロウからなる請求項2に記載の経口固形製剤。
4. 結合剤がポリビニルピロリドンであり、コーティング剤に酸化チタン、三二酸化鉄を必須成分とする請求項2に記載の光安定性の優れた経口固形製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4164, 9/20, 9/36, 47/36, 47/26, 47/38,
47/32, 47/02, A61P13/02, C07D233/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4164, 9/20, 9/36, 47/36, 47/26, 47/38,
47/32, 47/02, A61P13/02, C07D233/60

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 733621, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 25 September, 1996 (25.09.96),	1
Y	PAGE 8 LINE 15, Example 11, Experimental example & JP, 7-215943, A	2-4
Y	JP, 11-255649, A (Dainippon Ink and Chemicals, Inc.), 21 September, 1999 (21.09.99), Par. Nos. [0035] to [0051] (Family: none)	2-4
Y	EP, 901787, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 17 March, 1999 (17.03.99), Full text & JP, 11-147819, A	4
Y	JP, 58-206533, A (Teijin Limited), 01 December, 1983 (01.12.83), Full text (Family: none)	4
Y	EP, 314387, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 03 May, 1989 (03.05.89), Full text	4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
16 January, 2001 (16.01.01)

Date of mailing of the international search report
30 January, 2001 (30.01.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07904

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& JP, 1-146821, A	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/07904

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4164, 9/20, 9/36, 47/36, 47/26, 47/38,
47/32, 47/02, A61P13/02, C07D233/60

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4164, 9/20, 9/36, 47/36, 47/26, 47/38,
47/32, 47/02, A61P13/02, C07D233/60

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992
 日本国公開実用新案公報 1971-1992
 日本国登録実用新案公報 1994-1996
 日本国実用新案登録公報 1996-2000

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 733621, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25. 9月. 1996 (25. 09. 96)	1
Y	PAGE 8 LINE 15, Example 11, Experimental example & JP, 7-215943, A	2-4
Y	JP, 11-255649, A (大日本インキ化学工業株式会社) 21. 9. 1999 (21. 09. 99) 第【0035】段落~第【0051】段落 (ファミリーなし)	2-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 01. 01

国際調査報告の発送日

30.01.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 901787, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 17. 3月. 1999 (17. 03. 99) 全文 & JP, 11-147819, A	4
Y	JP, 58-206533, A (帝人株式会社) 1. 12月. 1983 (01. 12. 83) 全文 (ファミリーなし)	4
Y	EP, 314387, A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 3. 5月. 1989 (03. 05. 89) 全文 & JP, 1-146821, A	4